



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.²: C 07 D 217/24



①

CH PATENTSCHRIFT

A 5

⑪

601 246

V

- ②① Gesuchsnummer: 12420/74
- ⑥① Zusatz zu:
- ⑥② Teilgesuch von:
- ②② Anmeldungsdatum: 12. 9. 1974, 19 h
- ③③ ③② ③① Priorität:

- Patent erteilt: 31. 12. 1977
- ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30. 6. 1978

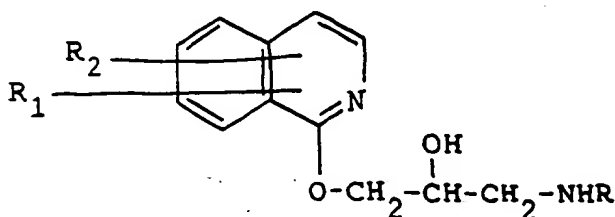
- ⑤④ Titel: **Verfahren zur Herstellung neuer
1-(2-Hydroxy-3-aminopropoxy)isochinolin-Derivate**

- ⑦③ Inhaber: Sandoz AG, Basel

- ⑦④ Vertreter:

- ⑦② Erfinder: Erik Wiskott und Franz Troxler, Bottmingen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-(2-Hydroxy-3-aminopropoxy)-isochinolin-Derivate der Formel



worin R Alkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, α -Dialkylpropinyl oder α -Dialkylallyl mit 5-9 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2-7 Kohlenstoffatomen, dessen Hydroxygruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom, woran R gebunden ist, getrennt ist, Phenäthyl, durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenäthyl oder den Adamantylrest bedeutet, R₁ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, für in 5-, 6- oder 7-Stellung ständiges Trifluormethyl oder für eine in 4- oder 5-Stellung ständige Nitro- oder A-NH-Gruppe steht, in der A Formyl oder eine Alkanoylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt und R₂ Wasserstoff oder, wenn R₁ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, zudem auch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder, wenn R₁ Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, zudem auch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten kann, wobei

a) die 8-Stellung des Isochinolin-Ringes unsubstituiert ist,
b) ein allfälliger Halogensubstituent in 3- oder 4-Stellung nicht für Fluor steht, und

c) falls R₁ Wasserstoff, Methyl in 3-, 4-, 5- oder 7-Stellung oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen in 5-, 6- oder 7-Stellung und R₂ Wasserstoff bedeuten, R nicht für Alkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen oder unsubstituiertes Phenäthyl steht, und ihrer Säureadditionssalze.

Die Disclaimers a) und b) schliessen Verbindungen aus, für die die Herstellung von entsprechenden Ausgangsprodukten nicht bekannt ist.

Disclaimer c) schliesst Verbindungen aus, die im schweizerischen Patent Nr. 581 113 bereits offenbart sind.

Steht R für den oben definierten Alkyl- oder Hydroxyalkylrest, so ist dieser vorzugsweise verzweigt, insbesondere in α -Stellung zum Stickstoffatom, woran er gebunden ist. Besonders bevorzugte Alkylreste sind Isopropyl, tert.-Butyl, 3-Pentyl und tert.-Pentyl.

Steht R für die oben definierte Alkylcycloalkylgruppe, so bedeutet deren Alkylsubstituent insbesondere Methyl. Beispiele interessanter Alkylcycloalkylgruppen sind 1-Methylcyclopropyl und 1-Methylcyclohexyl.

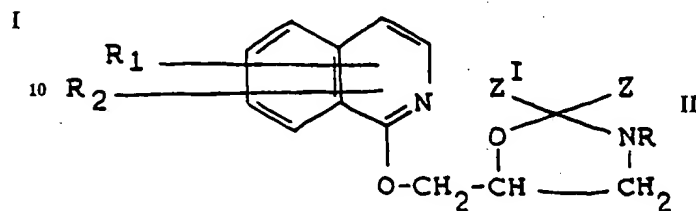
Steht R für das oben definierte α -Dialkylpropinyl oder α -Dialkylallyl, so sind die darin enthaltenen Alkylgruppen vorzugsweise identisch und bedeuten insbesondere Methyl.

Steht R für eine durch die oben definierten Reste substituierte Phenäthylgruppe, so ist dieser Phenäthylrest insbesondere mono- oder disubstituiert. Ist er durch Halogen substituiert, so steht das Halogen für Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise für Fluor oder Chlor. Allfällige Alkyl- oder Alkoxysubstituenten des Phenäthylrestes enthalten vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1 Kohlenstoffatom.

Steht R₁ für Halogen, so bedeutet dies Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

Steht R₁ und/oder R₂ für Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, so enthalten diese Reste insbesondere 1 oder 2, vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen, indem man Verbindungen der Formel



worin R, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, und

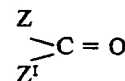


einen hydrolytisch absplittbaren Rest bedeutet, hydrolysiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der Basen oder als Säureadditionssalze gewinnt.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze, z.B. das Hydrogenmalonat, herstellen und umgekehrt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann analog zu bekannten Methoden durchgeführt werden.

Oxazolidine sind leicht hydrolysierbar [siehe Chemical Reviews 53, 315-317 (1953)]. In den Verbindungen der Formel II können Z und Z¹ daher für die Reste eines beliebigen aliphatischen oder aromatischen Aldehyds oder Ketons



beispielsweise des Propionaldehyds, des Benzaldehyds, des Acetons usw. stehen. Die Hydrolyse der Verbindungen der Formel II wird zweckmässig unter sauren Bedingungen durchgeführt.

Als geeignete Säuren werden insbesondere verdünnte Säure, beispielsweise zwischen 0,5 bis 3N, vorzugsweise Mineralsäure, beispielsweise 1N Chlorwasserstoffsäure oder 1N Schwefelsäure eingesetzt.

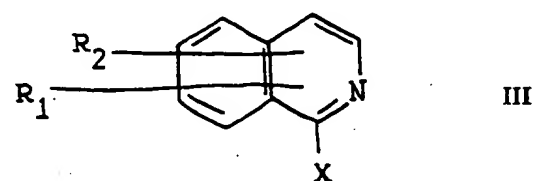
Die Reaktionstemperatur wird zweckmässig zwischen 0 und etwa 80° gewählt.

Die Reaktionsdauer ist von den Reaktionsbedingungen abhängig.

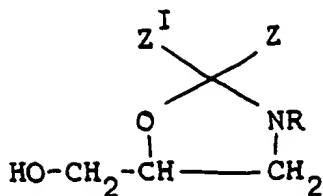
Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I können nach bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Die Ausgangsverbindungen können analog zu bekannten Methoden erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel II erhält man z.B. durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel

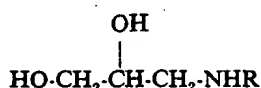


worin R₁ und R₂ obig Bedeutung besitzen und X Chlor, Brom, Mercapto oder Alkylthio bedeutet, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R, Z und Z^I obige Bedeutung besitzen.

Verbindungen der Formel IV erhält man z.B. durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R obige Bedeutung besitzt, mit entsprechenden Aldehyden oder Ketonen.

Zu den Verbindungen der Formel V kann man gelangen, indem man 1,2-Dihydroxy-3-chlorpropan oder Glycidol mit Aminen der allgemeinen Formel



worin R obige Bedeutung besitzt, umgesetzt.

Die 1-Chlor- oder 1-Brom-Verbindungen der Formel III sind bekannt [Helv. Chim. Acta 52 1755-1762 (1969)] oder können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden.

Die 1-(nieder)Alkylthioverbindungen der Formel III kann man durch Umsetzung der entsprechenden 1-Chlorverbindungen mit Thioharnstoff, beispielsweise bei Raumtemperatur in Methanol, und Alkylierung der so erhaltenen 1-Mercaptoverbindungen erhalten.

Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht beschrieben ist, sind diese bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I als Base oder als Säureadditionssalze zeichnen sich in der pharmakologischen Prüfung durch interessante Effekte aus und können daher als Heilmittel verwendet werden.

So zeigen sie am spontanschlagenden, isolierten Meer-schweinchenvorhof eine Hemmung der positivinotropen Adrenalinwirkung, wobei diese antagonistische Wirkung bei Badkonzentrationen von 0,005 bis 2,5 mg/l auftritt. Beim Infusionsversuch an der narkotisierten Katze führen sie bei Dosen von 0,02 bis 0,6 mg/kg zu einer Hemmung der durch Isoproterenol bedingten Tachycardie und Blutdrucksenkung.

Die neuen Substanzen weisen demnach eine Blockerwirkung auf die adrenergischen β -Rezeptoren auf. Sie können daher u.a. zur Prophylaxe und Therapie von Koronarerkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Angina pectoris, zur Behandlung des hyperkinetischen Herzsyndroms und der aus einer muskulär-hypertrophen subvalvulären Aortenstenose resultierenden Zustände eingesetzt werden.

Aufgrund ihrer antiarrhythmischen Wirkung sind sie ausserdem zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen geeignet.

Für oben genannte Anwendung variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Die Tagesdosis liegt bei etwa 2-100 mg. Diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 0,5 bis 50 mg der neuen Verbindungen neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Die Verbindungen zeigen ausserdem interessante Stoffwechselwirkungen. So bewirken sie an isolierten Fettzellen des epididymalen Fettgewebes von Ratten (Methode nach M. Rodbell, J. biol. chem. 239 [1964] 375-380) bei einer Konzentration von ca. 0,1 bis 10 mg/l eine bedeutende Hemmung der durch Isoproterenol stimulierbaren Glycerinfreisetzung und hemmen bei der Ratte die durch Isoprenalin stimulierte Lipolyse (Glycerinausschüttung) und Glycogenolyse (Plasmaglucoseanstieg) mit Dosen von 0,1 bis ca. 1 mg/kg (ID₅₀-Werte).

Aufgrund ihrer metabolischen Wirkung können diese Substanzen bei Zuständen, die zu einer durch psychischen Stress unerwünschten Mobilisation von Fettsäuren führen, eingesetzt werden.

Für obengenannte Anwendung variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Die Tagesdosis liegt im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 100 mg erfindungsgemässe Substanz. Die Dosis kann in 2-4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 0,25 bis 50 mg der neuen Verbindungen neben den üblichen Hilfsstoffen.

Für letztere Anwendung sind insbesondere Verbindungen der Formel I, in denen R für einen in α -Stellung zum Stickstoffatom, woran R gebunden ist, verzweigten Rest steht; besonders interessant sind die Verbindungen der Formel I, in denen R mit einem tertiären Kohlenstoffatom am Stickstoff gebunden ist.


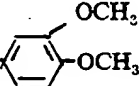
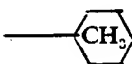
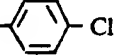
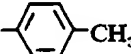
Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze allein oder in geeigneter Arzneiform verabreicht werden.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die Erfindung näher erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Analog zu den Beispielen 1 bis 3 der schweizerischen Patentschrift Nr. 581 113 erhält man durch Ringöffnung der entsprechenden 1-(5-Oxazolidinylmethoxy)isochinoline der Formel II, worin

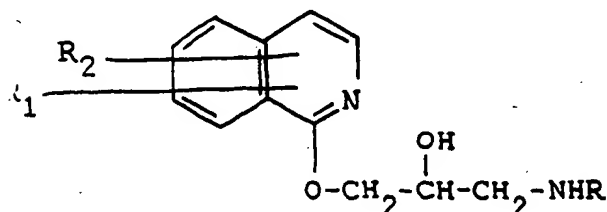


steht, folgende Verbindungen der Formel I:

Beisp.	R	R ₁	R ₂	Smp.	
1	Adamantyl	H	H	(Hydrogenmaleinat)	166-167°
2	CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃ O	7-CH ₃ O	(Base)	98-100°
3	CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ O	H	(Base)	12-16°
4	CH(CH ₃) ₂	7-Cl	H	(Hydrogenmaleinat)	160-163°
5	CH(CH ₃) ₂	7-CH(CH ₃) ₂	H	(Hydrogenmaleinat)	141-143°
6	CH(CH ₃) ₂	7-CF ₃	H	(Hydrogenmaleinat)	171-173°
7		H	H	(Bis[Base]fumarat)	149-150°
8	C(CH ₃) ₂ -C≡CH	H	H	(Bis[Base]fumarat)	176-177°
9	CH(CH ₃) ₂	5-NO ₂	H	(Hydrogenmaleinat)	155-157°
10	CH(CH ₃) ₂	5-NHCOCH ₃	H	(Base)	153-155°
11	CH ₂ CH ₂ - 	H	H	(Bis[Base]fumarat)	168-169°
12	C(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	H	H	(Bis[Base]fumarat)	176-178°
13	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	H	H	(Bis[Base]naphthalin-1,5-disulfonat)	168-171°
14	C(CH ₃) ₃	7-Cl	H	(Hydrogenmaleinat)	200-202°
15	C(CH ₃) ₃	7-F	H	Naphthalin-1,5-disulfonat	267-270°
16	CH(CH ₃) ₂	7-Br	H		
17		H	H		
18	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H		
19	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H		
20	C(CH ₃) ₃	5-NHCHO	H		
21	C(CH ₃) ₃	5-CH ₃	7-CH ₃		
22	C(CH ₃) ₃	3-CH ₃	6-CH ₃		
23	-C(C ₂ H ₅) ₂ -C≡CH	H	H	Bis[Base]fumarat	148-149°
24	C(CH ₃) ₃	7-Br	H	(Hydrogenmaleinat)	183-186°
25	C(CH ₃) ₃	7-C(CH ₃) ₃	H	(Naphthalin-1,5-disulfonat)	210-213°
26	C(CH ₃) ₃	4-NO ₂	H	(Hydrogenmaleinat)	193-195°
27	C(CH ₃) ₃	6-CH ₃	H	(Fumarat)	118-120°
28	C(CH ₃) ₃	7-CH ₃	4-CH ₃	(Fumarat)	20-22°
29	C(CH ₃) ₃	7-CH(CH ₃) ₂	H	(Hydrogenmaleinat)	164-167°

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer 1-(2-Hydroxy-3-amino-propoxy)isochinolin-Derivate der Formel



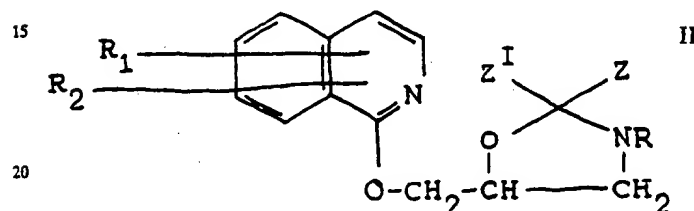
worin R Alkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, α -Dialkylpropinyl oder α -Dialkylallyl mit 5-9 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2-7 Kohlenstoffatomen, dessen Hydroxygruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom, woran R gebunden ist, getrennt ist, Phenäthyl, durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenäthyl oder den Adamantylrest bedeutet, R₁ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, für in 5-, 6- oder 7-Stellung ständiges Trifluormethyl oder für eine in 4- oder 5-Stellung ständige Nitro- oder A-NH-Gruppe steht, in der A Formyl oder eine Alkanoylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt und R₂ Wasserstoff oder, wenn R₁ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, zudem auch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-

atomen bedeutet, zudem auch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten kann, wobei

a) die 8-Stellung des Isochinolin-Ringes unsubstituiert ist,

5 b) ein allfälliger Halogensubstituent in 3- oder 4-Stellung nicht für Fluor steht, und

c) falls R₁ Wasserstoff, Methyl in 3-, 4-, 5- oder 7-Stellung oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen in 5-, 6- oder 7-Stellung und R₂ Wasserstoff bedeuten, R nicht für Alkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen oder unsubstituiertes Phenäthyl steht, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin R, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, und



einen hydrolytisch abspaltbaren Rest bedeutet, hydrolysiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der Basen oder als Säureadditionssalze gewinnt.

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)